

(E)-ALCENYL-5 DESOXY-2' URIDINES PAR COUPLAGES D'ORGANOZIRCONIENS  
ETHYLENIQUES AVEC L' IODO-5 O-3',5'-BIS (TRIMETHYL) DESOXYURIDINE,  
CATALYSES PAR DES COMPLEXES ORGANOPALLADIENS

Patrice VINCENT, Jean-Pierre BEAUCOURT et Louis PICHAUT \*

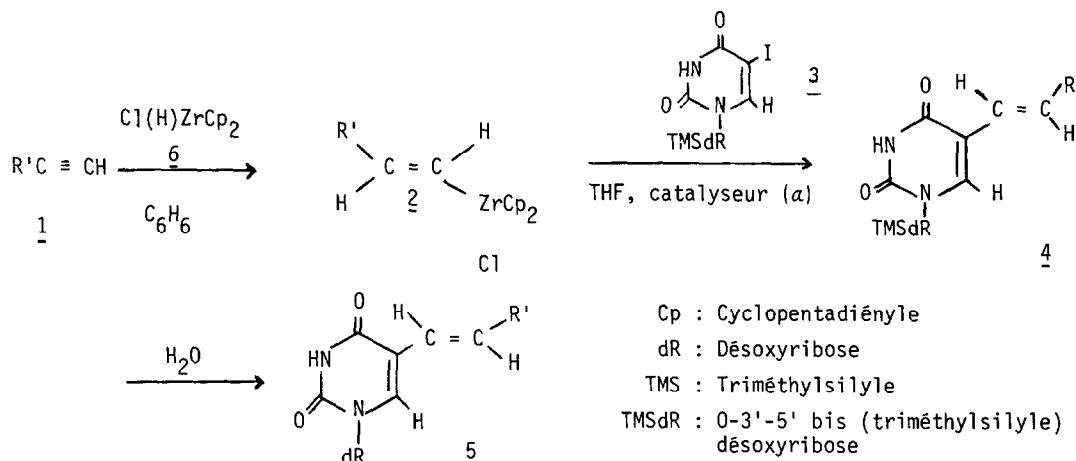
Service des Molécules Marquées - C.E.N.-SACLAY - F 91191 GIF SUR YVETTE (FRANCE)

Summary : (E) 5-Alkenyl 2'-deoxyuridines are obtained with moderate to high yields by the palladium catalyzed reaction of alkenylzirconium reagents with 0-3',5'-bis(trimethylsilyl) deoxyuridine in T.H.F.

L'intérêt suscité par les désoxy-2' uridines substituées en C-5, comme inhibiteurs d'enzymes ou agents antitumoraux (1-3) nous a incités, après avoir obtenu les alcenyl-5 désoxy 2' uridines (4), à préparer de façon stéréosélective, quelques (E) alcényl-5 désoxy-2' uridines. Bergstrom a obtenu de tels produits par couplage de composés allyliques avec un intermédiaire organopalladié de la chloromercuri-5 désoxy-2' uridine (5). Mertes a obtenu des aryl-5 pyrimidines nucléosides et nucléotides soit par la réaction précédente soit par une réaction photolytique (6).

Nous avons condensé l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée 3 en présence d'un complexe organopalladié (a) avec divers organozirconiens éthyleniques 2 obtenus (7-9) par hydrozirconation des alcynes 1 à l'aide du réactif de Schwartz (12) : Cl(H)ZrCp<sub>2</sub> : 6. Nous avons ainsi obtenu de manière stéréosélective les (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines silylées 4 dont l'hydrolyse a donné les nucléosides 5. Les résultats sont rapportés dans le tableau.

Au réactif de Schwartz Cl(H)ZrCp<sub>2</sub> (4 mmoles) dissous dans 15 ml de benzène anhydre, on ajoute l'alcyne 1 (4 mmoles) à température ambiante ; le complexe formé est agité pendant 2 heures. Après évaporation du benzène, on ajoute, le THF anhydre (15 ml), l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée 3 (1 mmole) préparée selon (10) et le catalyseur au palladium (a). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante, puis dilué dans de l'éther. La solution éthérée, après lavage à l'eau saturée de chlorure d'ammonium, est évaporée puis hydrolysée par un mélange eau-méthanol. Appliquée à l'acétylène 1m la méthode donne un excellent rendement en vinyl-5 désoxy-2' uridine sans formation d'anomère  $\alpha$  alors que la synthèse par désoxyribosylation du vinyl-5 uracile (13) beaucoup plus longue donne un mélange d'anomères  $\alpha$  et  $\beta$ . La méthode a été appliquée à des acetyléniques porteurs de diverses fonctions : Cl 1a ; OH 1j ; COOH 1k ; CN 1c ; COOR 1i, 1o. Pour ces deux dernières fonctions, on note l'absence de réduction significative par le réactif de Schwartz. Les rendements en nucléosides 5 sont moyens à bons. Les nucléosides ont été purifiés par chromatographie liquide (pression moyenne - appareil Miniprep), sur colonne de silice de type H (CHCl<sub>3</sub> - méthanol : 85-15) et caractérisés par analyse élémentaire et par spectrométrie (IR, UV, SM, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C). La configuration "(E)" des alcènes ainsi obtenus a été mise en évidence par spectrométrie RMN <sup>1</sup>H et infra-rouge.



ALCYNE	R <sup>d</sup> t en 5 (%) (d)	ALCYNE	R <sup>d</sup> t en 5 (%) (d)
Chloro-5 pentyne-1	la 89	Undécyne-10 oate de méthyle	li 60
Hexyne-1	lb 95	Ethylnylcyclopentanol (b)	lj 55
Cyano-5 pentyne-1	lc 76	Acide pentyne-4 oïque (c)	lk 70
Decyne-1	ld 96	Méthyl-2 butène-1 yne-3	ll 30
Hexadiyne-1,5	le 80	Acétylène	lm 83
Phénylacétylène	lf 85	Hexyne-3	ln 65
p-Méthoxyphénylacétylène	lg 39	Butynedioate d'éthyle	lo 59
Ethoxyacétylène	lh 49		

- a) Le catalyseur utilisé a été le dibenzonitrile-dichloropalladium (2%) pour tous les couplages sauf avec ln et lo. Dans ces deux cas, nous avons utilisé un équivalent de  $\text{ZnCl}_2$  anhydre plus 5% de tétra (triphenylphosphine) palladium (8)
- b) La fonction alcool est protégée par tetrahydropyrannylation : THP (11)
- c) La fonction acide est protégée par silylation
- d) Rendement par rapport à 3 en composé 5 isolé

#### Références

- 1 - D.V SANTI - J. Med. Chem. 23, 103 (1980)
- 2 - E. de CLERCQ - Plenary lecture, 4th International Round Table : "Nucleosides, Nucleotides and their biological applications" - Antwerp (1981)
- 3 - G.F HUANG, M. OKADA, E. de CLERCQ, P.F TORRENCE - J. Med. Chem. 24, 390 (1981)
- 4 - P. VINCENT, J.P BEAUCOURT, L. PICHAUT - Tetrahedron Lett. 945 (1981)
- 5 - J.L RUTH, P. WARWICK, D.E BERGSTROM - J. Org. Chem. 46, 1432 (1981)
- 6 - C.F BIGGE, M.P MERTES - J. Org. Chem. 46, 1994 (1981)
- 7 - E.I NEGISHI, D.E VAN HORN - J. Am. Chem. Soc. 99, 3168 (1977)
- 8 - N. OKUKADO, A.O KING, D.E VAN HORN, B.I SPIEGEL, E.I NEGISHI - J. Am. Chem. Soc. 100, 2254 (1978)
- 9 - N. OKUKADO, D.E VAN HORN, W.L KLIMA, E.I NEGISHI - Tetrahedron Lett. 1027 (1978)
- 10 - C.C SWEENEY, R. BENTLEY, M. MAKITA, M.M WELLS - J. Am. Chem. Soc. 85, 2497 (1963)
- 11 - M. MIYASHITA, A. YOSHIKOSHI, P.A GRIECO - J. Org. Chem. 43, 358 (1978)
- 12 - D.W HART, J. SCHWARTZ - J. Am. Chem. Soc. 96, 8115 (1974)
- 13 - R.A SHARMA, M. BOBEK - J. Org. Chem. 40, 2377 (1975)

(Received in France 16 September 1981)